

# VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

Fakulta elektrotechniky  
a komunikačních technologií

## BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Brno, 2021

Daniel Macháček



# VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

## FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION

## ÚSTAV AUTOMATIZACE A MĚŘICÍ TECHNIKY

DEPARTMENT OF CONTROL AND INSTRUMENTATION

## TVORBA BÁZE ZNALOSTÍ PRO DIAGNOSTIKOVÁNÍ NEMOCI

CREATING A KNOWLEDGE BASE FOR THE DIAGNOSING OF DISEASES

### BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

BACHELOR'S THESIS

### AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Daniel Macháček

### VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

doc. Ing. Václav Jirsík, CSc.

BRNO 2021

# Bakalářská práce

bakalářský studijní program **Automatizační a měřicí technika**

Ústav automatizace a měřicí techniky

**Student:** Daniel Macháček

**ID:** 203579

**Ročník:** 3

**Akademický rok:** 2020/21

**NÁZEV TÉMATU:**

## Tvorba báze znalostí pro diagnostikování nemoci

### POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1. Seznamte se s problematikou tvorby a laděníází znalostí pro expertní systémy NPS.
2. Navrhněte a zrealizujte bázi znalostí pro prodiagnostikování nemoci v oblasti hematoonkologie.
3. Dosažené výsledky zhodnoťte.

### DOPORUČENÁ LITERATURA:

KOŘÍNEK, Lukáš. Uživatelské rozhraní pro expertní systém. Brno, 2019, 82 s. Bakalářská práce. VUT v Brně, FEKT, Ústav automatizace a měřicí techniky. Vedoucí práce: doc. Ing. Václav Jirsík, CSc.

KRECHLER, M. Diagnostický expertní systém. Brno, 2017, 73 s. Diplomová práce. VUT v Brně, FEKT, Ústav automatizace a měřicí techniky. Vedoucí práce: doc. Ing. Václav Jirsík, CSc.

**Termín zadání:** 8.2.2021

**Termín odevzdání:** 24.5.2021

**Vedoucí práce:** doc. Ing. Václav Jirsík, CSc.

**doc. Ing. Václav Jirsík, CSc.**  
předseda rady studijního programu

### UPOZORNĚNÍ:

Autor bakalářské práce nesmí při vytváření bakalářské práce porušit autorská práva třetích osob, zejména nesmí zasahovat nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a musí si být plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č.40/2009 Sb.

## **ABSTRAKT**

Tato bakalářská práce se zabývá problematikou tvorby báze znalostí. Popisuje základy expertních systémů, jejich funkci a možné využití v dnešním světě. Výsledkem práce je báze aplikovaná ve webovém rozhraní NPS se schopností diagnostikovat nemoci v oboru hematatoonkologie, což dokládá reálné využití expertního systému v praxi. Báze znalostí byla vytvořena ve spolupráci s experty v daném odvětví lékařství a obsahuje skutečná data.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

Báze znalostí, expertní systém, medicína, hematatoonkologie, NPS, pravidlové systémy, pravděpodobnost, znalosti, umělá inteligence, leukémie, lymfomy, onemocnění krve, plazma, CT, MRI, NMR, AML, ALL, CML, HL, MDS, NHL, PCD, CLL, HIS, IEA, IIS, IMD, IPA, SAA

## **ABSTRACT**

This bachelor thesis is focused on problematic of creation knowledge base. It is describing basics of expert systems, their function and possible usage in modern world. In result of this thesis is knowlence base in web aplication NPS able to diagnose diseases of hematology-oncology and that is proving possibility for use in real life. Knowledge base was created in cooperation with experts in the medical field and contains real data.

## **KEYWORDS**

Knowledge base, expert systems, medic, hematology-oncology, NPS, rule-based systems, probability, knowledge, artificial intelligence, leukemia, lymphoms, blood disease, plasma, CT, MRI, NMR, AML, ALL, CML, HL, MDS, NHL, PCD, CLL, HIS, IEA, IIS, IMD, IPA, SAA

MACHÁČEK, Daniel. *Tvorba báze znalostí pro diagnostikování nemocí*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav automatizace a měřicí techniky, 2021, 45 s. Bakalářská práce. Vedoucí práce: doc. Ing. Václav Jirsík, CSc.

## Prohlášení autora o původnosti díla

**Jméno a příjmení autora:** Daniel Macháček  
**VUT ID autora:** 203579  
**Typ práce:** Bakalářská práce  
**Akademický rok:** 2020/2021  
**Téma závěrečné práce:** Tvorba báze znalostí pro diagnostikování nemocí

Prohlašuji, že svou závěrečnou práci jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucí/ho závěrečné práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autor uvedené závěrečné práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této závěrečné práce jsem neporušil autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhl nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a/nebo majetkových a jsem si plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č. 40/2009 Sb.

Brno .....

.....

podpis autora\*

---

\*Autor podepisuje pouze v tištěné verzi.

## PODĚKOVÁNÍ

Velice rád bych poděkoval vedoucímu bakalářské práce panu doc. Ing. Václavu Jirsíkovi, CSc., paní Ing. Lucii Houdové, Ph.D. z výzkumného centra NTIS Fakulty aplikovaných věd ZČU, za odborné vedení, konzultace, trpělivost, podnětné návrhy k práci a často i důležitou motivaci. Dále pak primáři Hematologicko-onkologického oddělení MUDr. Pavlu Jindrovi, Ph.D. a lékařce MUDr. Janě Navrátilové z Fakultní nemocnice Plzeň, za jejich čas a ochotu věnovat se ucelení důležitých informací a ladění programu.

# Obsah

<b>Úvod</b>	<b>9</b>
<b>1 Teorie expertních systémů</b>	<b>10</b>
1.1 Úvod do expertních systémů . . . . .	10
1.2 Struktura expertních systémů . . . . .	11
1.3 Vlastnosti expertních systémů . . . . .	12
1.4 Typy expertních systémů . . . . .	13
<b>2 Expertní systém NPS</b>	<b>14</b>
2.1 Způsoby vyhodnocení pravidel . . . . .	14
2.2 Bayesovský přístup . . . . .	15
2.3 Matematický aparát NPS . . . . .	16
2.4 NPS 32 a webové rozhraní NPS . . . . .	18
<b>3 Hematoonkologická onemocnění</b>	<b>20</b>
3.1 Základní pojmy . . . . .	20
3.2 Diagnostikovaná onemocnění . . . . .	22
3.2.1 Projevy nemocí . . . . .	27
3.2.2 Diferenciální diagnostika . . . . .	28
3.3 Tvorba báze znalostí . . . . .	29
3.3.1 Základní pojmy . . . . .	29
3.3.2 Příprava . . . . .	29
3.3.3 XML kód . . . . .	30
3.4 Průběh konzultace . . . . .	32
<b>4 Dosažené výsledky</b>	<b>33</b>
4.1 Návrh báze znalostí . . . . .	33
4.2 Konečná diferenciální diagnostika . . . . .	36
4.3 Realizace báze znalostí . . . . .	38
<b>Závěr</b>	<b>42</b>
<b>Literatura</b>	<b>43</b>



# Seznam obrázků

1.1	Pyramida znalostní hierarchie [8]	11
1.2	Blokové schéma diagnostického expertního systému [8]	11
2.1	Výpočet pravděpodobnosti evidence [8]	15
2.2	Výpočet pravděpodobnosti hypotézy [8]	16
2.3	Ukázka expertního systému NPS32 [8]	18
2.4	Ukázka expertního systému NPS [3]	19
3.1	Ukázka kódu hlavičky báze znalostí [3]	30
3.2	Ukázka kódu těla báze znalostí [3]	31
3.3	Tabulka předdefinovaných odpovědí expertního systému [3]	32
4.1	Kompletní tabulka vytvořených otázek, odpovědí a jednotlivých vah	35
4.2	Hlavička báze znalostí Hemato	38
4.3	Část těla báze znalostí Hemato	38
4.4	Kontextové vazby k otázce č.8	39
4.5	Otázka č.8 s využitím kontextových vazeb	39
4.6	Rozpis vah Akutní lymfoblastické leukémie (ve fázi ladění)	40

# Úvod

Hematoonkologická onemocnění jsou velice komplexní a složitě rozeznatelná jak od ostatních druhů nemocí, tak místy i sama od sebe. Ke kompletní diagnostice je vhodným řešením užití sofistikovaného expertního systému, který je schopný interpretovat myšlení experta v žádaném oboru a pomoci zjistit, rozhodnout či navrhnout řešení předložené problematiky.

O komplexní diagnostický systém v takto náročném oboru je již delší dobu zájem přesto žádný nebyl doposud vyvinut. Téma této bakalářské práce a její výsledek ve formě báze znalostí s názvem Hemato ve webové aplikaci NPS tak mají konkrétní přínos. Využití naleznou primárně studenti medicínských oborů v podobě výukového programu, ale zároveň může být zajímavým zdrojem poznatků pro celou lékařskou oblast hematoonkologie.

V první kapitole jsou vysvětleny základní pojmy, definice expertního systému, jeho vlastnosti a jejich druhy.

Druhá kapitola objasňuje matematické jádro, jeho činnost a důležitost.

Oblasti hematoonkologie je věnována třetí kapitola práce. Jsou zde vysvětleny základní pojmy spojené s diagnostikou a charakter jednotlivých leukémií.

Závěrečná čtvrtá kapitola popisuje vlastní realizaci a ladění báze znalostí.

# 1 Teorie expertních systémů

V této kapitole je vysvětleno, co je to expertní systém, kam spadá, jaké je jeho použití, vlastnosti a proč ho vůbec používat.

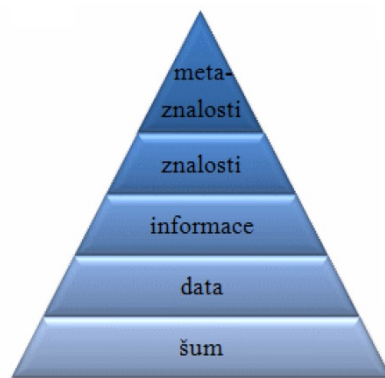
## 1.1 Úvod do expertních systémů

Z mého pohledu se dnes mnoho lidí obává, že roboti s umělou inteligencí brzo nahradí člověka ve spoustě odvětvích a na spoustě pracovních pozicích. To ovšem není zcela pravdivé. Cílem procesu automatizace není brát lidem práci, ale pomoci jim se rozvíjet či je chránit. Pozice, u kterých dochází ke stále častějším náhradám, jsou většinou nebezpečné zdraví nebo dokonce životu. Dále se jedná o sériovou výrobu, kde lidský faktor bývá největším chybovým faktorem, což je i důvodem poklesu efektivity provozu.

Z důvodu zmiňované automatizace je skoro v každém odvětví v dnešní době důležitým základem práce s daty nebo informacemi. Různým způsobem je zpracováváme, přenášíme a uchováváme. To stejné platí i pro znalosti nebo dokonce metaznalosti, které lidé získávají prostřednictvím zkušeností.

Umělá inteligence je elektronická forma myšlení člověka. Jde o způsob jak reprezentovat znalosti v elektronické podobě a jedním ze systémů, který dokáže s takto interpretovanými znalostmi pracovat, je znalostní neboli expertní systém. Jeho užití je vhodné zejména v případech, kdy potřebujeme poradit s řešením určité problematiky. Může se jednat o výběr produktu, diagnózu nemoci nebo plán výuky.

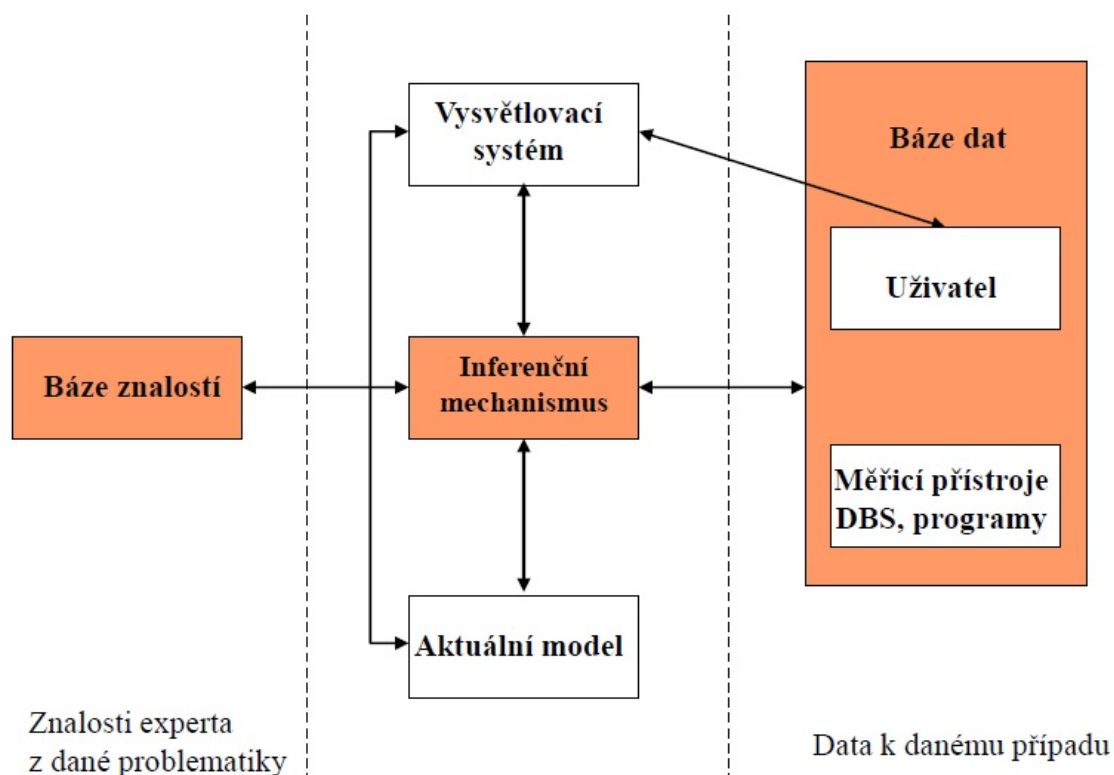
Obrázek 1.1 ukazuje, že slova data, informace a znalosti, nejsou synonyma, ale jsou součástí znalostní hierarchie neboli evoluce dat. Data jako taková jsou položky potencionálního významu, které mohou být navíc smíchány se šumem (daty pro nás nepodstatnými). Informacemi jsou pro nás již vybraná nebo upravená data, související s naší problematikou. Těmto datům jsme tedy již přiřadili určitý význam. K tomu abychom získali nějakou znalost či vědomost, je zapotřebí vědět, jak s nově nabytými informacemi naložit. Znalosti můžeme ještě dále dělit na deklarativní, procedurální a tacitní podle toho, jakým způsobem jsme je získali. Vyšší formou už zůstávají jen metaznalosti neboli znalosti o znalostech. Jedná se o pochopení vyššího smyslu procesu. Například porozumění souvislostí mezi dešti, vířivými proudy a teplotními změnami. [8]



Obr. 1.1: Pyramida znalostní hierarchie [8]

## 1.2 Struktura expertních systémů

Expertní systém má na základě znalostí, které jsou do něj naprogramovány, schopnost rozhodovat se jako člověk. Jeho úkolem je sehrát roli experta v dané oblasti a najít řešení na základě konzultace. Ta probíhá tak, že uživateli jsou pokládány otázky a podle jeho odpovědí, systém vyhodnotí výslednou hypotézu.



Obr. 1.2: Blokové schéma diagnostického expertního systému [8]

Celý systém se skládá z několika na sobě závislých součástí dle obrázku 1.2:

- Inferenční mechanismus: Na základě jeho předem nastavených pravidel pracuje se znalostmi z báze znalostí a zajišťuje komunikaci s uživatelem prostřednictvím dialogového režimu.
- Báze znalostí: Archivuje znalosti experta na danou problematiku společně s kvantitativním vyjádřením uzlů a hypotéz.
- Aktuální model: Ukazuje současný stav řešení problému.
- Vysvětlovací systém: Má za úkol zdůvodňovat své jednání při konzultaci.
- Báze dat: Uchovává výsledná data k řešení problému.

### 1.3 Vlastnosti expertních systémů

Expertní systém má v praxi velká využití jako pomocný program pro experty v případě zasvěcení uživatele do dané problematiky. Vhodným příkladem je diagnostika poruchy přístroje, či vyšetření nemoci pacienta, ale zároveň lze aplikovat na primitivnější zadání jako pomoc s výběrem produktu z nabídek na trhu. Přesto, že expertní systémy nejsou tak často používané, mají několik výhod v porovnání například s neuronovými sítěmi.

Vstupem neuronové sítě jsou naměřená nebo jinak získaná data a na základě jejího vnitřního zapojení neuronů se tato síť naučí dosáhnout požadovaného výsledku s co největší efektivitou. V případě vzniku chyby ovšem nemáme šanci zjistit, kde nebo proč nastala chyba, zatímco u expertního systému jsme schopni vypátrat, který uzel chybu způsobil.

Významnou výhodou expertního systému oproti neuronové síti je možnost zanechat do vyhodnocování výsledku nejistotu experta. I ten největší expert si občas nemusí být jist svým výrokem, a proto je zde možné v určitých případech dosáhnout jiného než očekávaného výsledku, nikoliv však špatného. Z tohoto důvodu je nanejvýš vhodné, když se se na tvorbě báze znalostí ideálně podílí více expertů. To bohužel nemusí být vždy dosažitelné, a proto se musíme často spokojit s jednou verzí správného řešení.

## 1.4 Typy expertních systémů

Typ expertních systémů rozdělujeme podle toho, jakým způsobem nám pomáhají. Buď nám mohou poskytnout postup, výsledné řešení a nebo kombinaci obojího: [8]

- **Diagnosticke** expertní systémy mají předem definované hypotézy a na základě konzultace vyhodnocují, která hypotéza nejvíce odpovídá datům uloženým v bázi dat.
- **Plánovací** expertní systémy mají známý počáteční a koncový stav a podle získaných dat se navrhne posloupnost kroků, jak cíle dosáhnout.
- **Dedikované** expertní systémy jsou kombinací dvou předchozích typů. Samozřejmě jejich funkce neprobíhá naráz, ale postupně. Vhodným příkladem jsou výukové programy, kde diagnostikování znalostí studenta je použito k návrhu navazujících výuk.

## 2 Expertní systém NPS

V této kapitole je popsána teorie a principy matematického jádra, na kterém je expertní systém založen.

### 2.1 Způsoby vyhodnocení pravidel

Neurčitostně-pravidlostní systém neboli ve zkratce NPS je systém, ve kterém jsou znalosti ovlivňovány pravidly. Pravidla existují dvě, modus ponens a modus tollens. Jinak řečeno přímé a nepřímé usuzování.

Modus ponens (přímé usuzování):

$$\frac{E, E \rightarrow H}{H}$$

Jestliže platí předpoklad E a za pomoci E se dá dosáhnout hypotézy H, poté platí závěr H. [8]

Modus tollens (nepřímé usuzování):

$$\frac{\overline{H}, E \rightarrow H}{\overline{E}}$$

Jestliže platí závěr H a za pomoci E se dá dosáhnout hypotézy H, poté platí předpoklad E. [8]

Tato pravidla zároveň určují, jaké bude řetězení expertního systému. Jak je patrné z pravidla modus ponens, přímé usuzování znamená, že řetězení bude dopředné, jelikož na základě daných fakt neboli evidencí určujeme výsledné hypotézy. Jako příklad je možné uvést sázení odrůd brambor. Podle vhodných podmínek a příležitostí se bude moct dát zasadit pouze nějaká odrůda, nikoliv všechny. V opačném pořadí, tudíž podle pravidla modus tollens, se jedná o zpětné řetězení. Podle předchozího příkladu by situace vypadala tak, že máme odrůdu, kterou chceme zasadit a expertní systém nám na základě stejných faktorů poví, kam by se dala zasadit. V našem systému používáme pouze přímé usuzování a cílem bude diagnóza nemoci na základě příznaků pacienta.

## 2.2 Bayesovský přístup

„Je nejstarší a zároveň nejlépe definovanou technikou pro zpracování neurčitosti.“ [9] Výpočet pravděpodobnosti pomocí Bayesovo vzorců je poněkud rozsáhlý a složitý na vysvětlení, proto bych rád uvedl grafické vyjádření přepočtu, které je více názorné a snadno pochopitelné. Následující dva grafy znázorňují výpočet apriorní pravděpodobnostní šance a v podobě rovnice jí můžeme nalézt v práci [9] na straně 29.

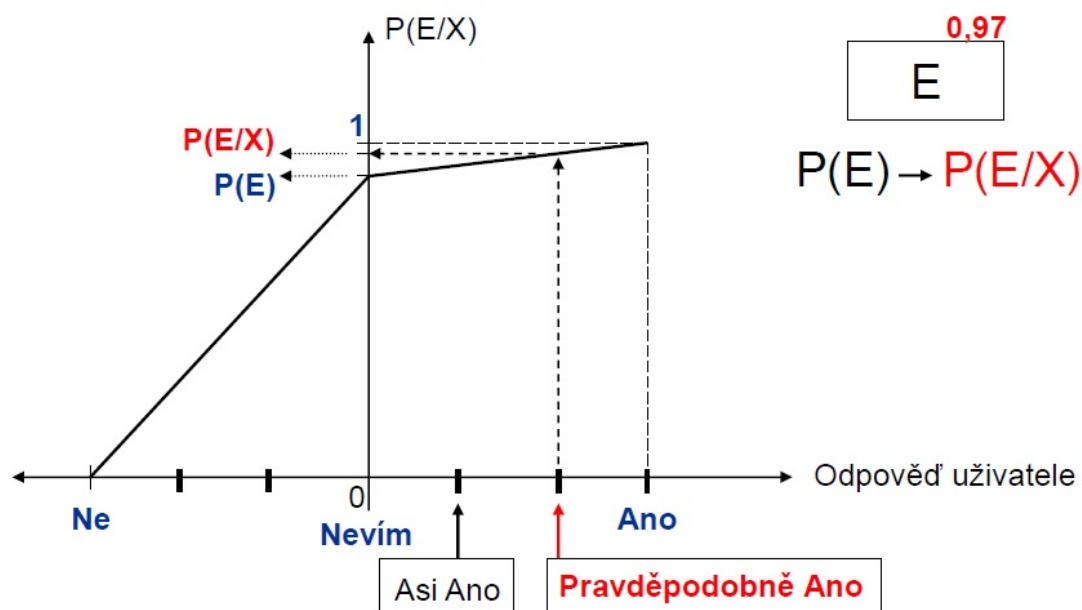
**Zadání:**

$$P(E) = 0,9$$

$$P(H) = 0,15$$

$$p1 = 0,99$$

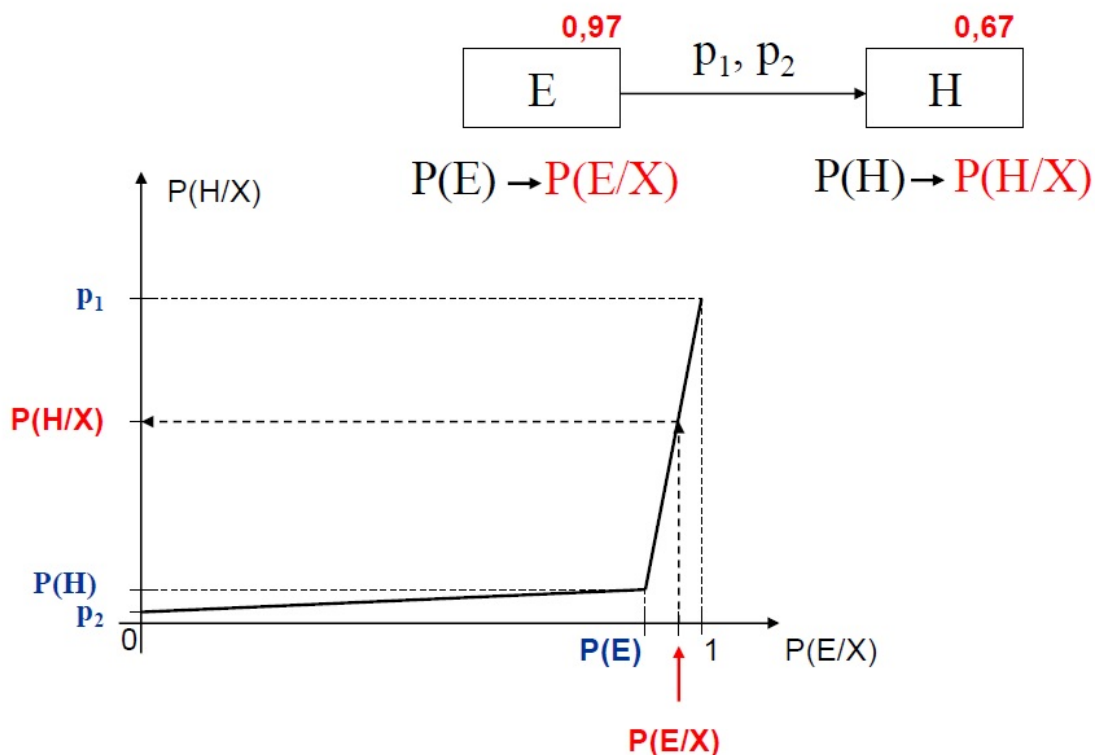
$$p2 = 0,03$$



Obr. 2.1: Výpočet pravděpodobnosti evidence [8]

Obrázek 2.1 vysvětluje případ, kdy byla z možností vybrána odpověď PRAVDĚPODOBNĚ ANO. Pravděpodobnost  $P(E/X) = 0,97$  jsme získali odečtením průsečíku vybrané odpovědi s křivkou kvantitativního vyjádření z příslušné osy. Křivka má jak směrem k ose  $P(E/X)$ , tak směrem od osy lineární průběh, tudíž hodnota v bodě odpovědi závisí zcela na vstupní pravděpodobnosti evidence  $P(E)$ .





Obr. 2.2: Výpočet pravděpodobnosti hypotézy [8]

Na obrázku 2.2 tvoří začátek a konec křivky pravděpodobnosti mezi uzlem a hypotézou a zlom křivky vznikl průsečíkem hodnot počáteční pravděpodobnosti evidence i hypotézy. Vynesení přepočítané váhy  $P(E/X)$  nám ukáže novou hodnotu hypotézy  $P(H/X)$ .

## 2.3 Matematický aparát NPS

Jedná se programové vyjádření pravidel, která byla popsána v předchozí kapitole. Obecně se dá konstatovat, že expertní systém pracuje s kvantitativním vyjádřením hodnot uzlů, ale vzhledem k tomu, že v systému NPS32 i jeho novém rozhraní NPS, je definováno používání buďto hodnot v rozsahu 0-100 nebo 0-1 [true/false], může tento formát vytvářet dojem, že se výsledných hypotéz dosáhlo s určitou pravděpodobností. Rozsahy jsou tak nastaveny z důvodu jednoduchosti a menší náročnosti výpočtů.

Každá pravděpodobnost má dvě složky, T a F a jejich poměr nám umožňuje nejen vyjádřit pravdu či neplatnost tvrzení, ale i nejistotu a chybové stavy.

Definované kombinace složek (T, F): [3]

- (0,0) – Výraz znamená spor v bázi znalostí nebo odpovědích uživatele. (Chybový stav)
- (0,1) – Výraz odpovídá pravdivému tvrzení.
- (1,0) – Výraz odpovídá nepravdivému tvrzení.
- (1,1) – Výraz znamená nepřítomnost informace. (chybový stav)
- (1-T) – Výraz vyjadřuje míru důvěry v pravdivost tvrzení.
- (1-F) – Výraz vyjadřuje míru důvěry v nepravdivost tvrzení.
- $(T \times F)$  – Výraz vyjadřuje hodnotu neurčitosti.
- $(\frac{F}{T} = \frac{p}{1-p})$  – Výraz vyjadřuje hodnotu pravděpodobnostní šance.

Pro zjednodušení nastavení se nevolí obě hodnoty T a F, ale jen jedna z nich a druhá se dopočítává podle následujících vztahů:

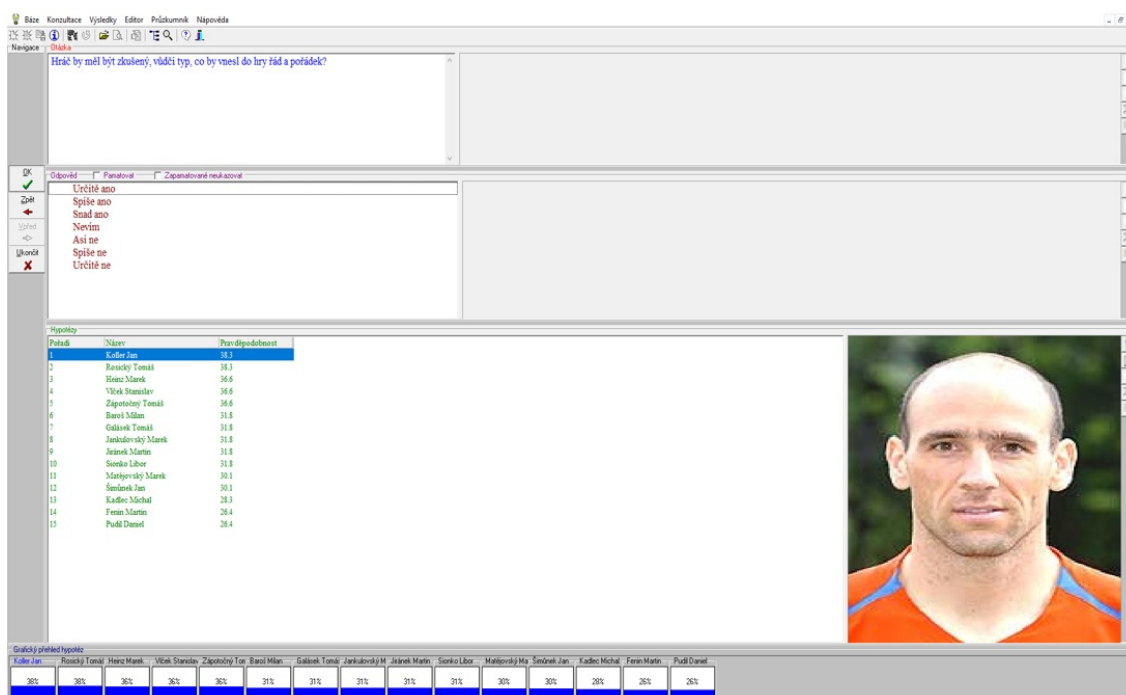
$$T = \frac{F \times (1 - p)}{p} \Rightarrow F = \frac{p \times T}{1 - p}$$

Operace možné s hodnotami T a F: [2]

- Unární.
  - Negace.
- Binární.
  - Konjunkce.
  - Disjunkce.
  - Skládání s odpovědí uživatele.
  - Skládání silou vazby.

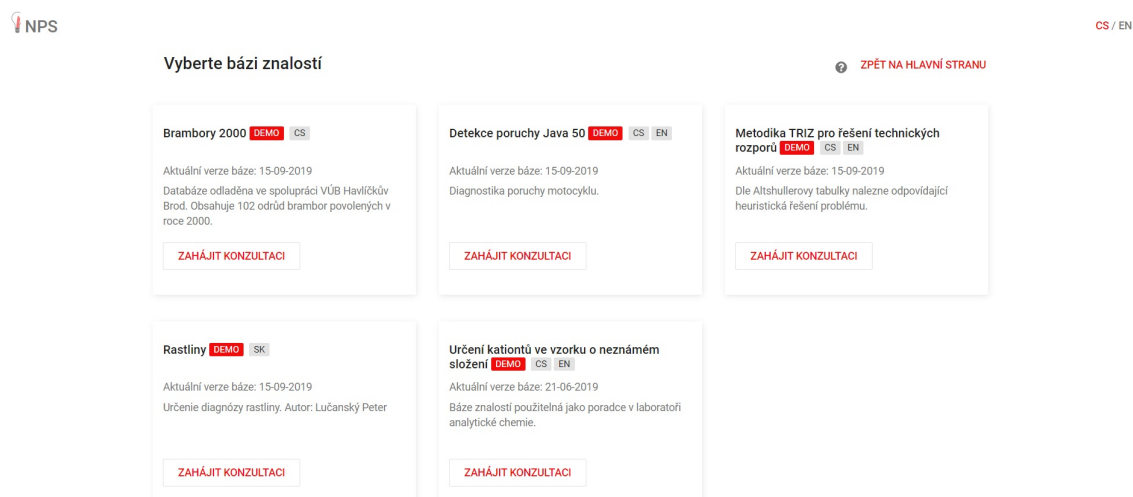
## 2.4 NPS 32 a webové rozhraní NPS

ES je dlouhodobě vyvíjený na Ústavu automatizace a měřicí techniky fakulty FEKT VUT v Brně. Dlouhou dobu existoval pouze jako počítačová aplikace NPS32, ale s příchodem nových technologií se i tento projekt posunul kupředu ve formě webového rozhraní s názvem NPS. Původní počítačovou aplikaci lze vidět na obrázku 2.3.



Obr. 2.3: Ukázka expertního systému NPS32 [8]

Webová forma s sebou nese původní jádro npscore, které bylo vyvíjeno právě pro tento účel v jedné z předchozích prací pana Krechlera. Podrobnější popis tvorby jádra pro transformaci na webové rozhraní najdete v práci [2]. Pan Kořínek na práci pana Krechlera navázal a vytvořil současné webové prostředí s názvem NPS. Vývoj současné verze NPS je detailněji popsán v práci [3]. Důvodem převodu z počítačového programu nebyla jen zastaralá forma, ale zároveň efektivita průběhu, dostupnost veřejnosti, přehlednost, poutavost a v neposlední řadě také snadná uživatelnost aplikace. Nové rozhraní je vyobrazeno na obrázku 2.4.



Obr. 2.4: Ukázka expertního systému NPS [3]

## 3 Hematoonkologická onemocnění

V této kapitole se nachází všechny teoretické podklady potřebné k tvorbě báze znalostí po technické i biologické stránce. Kvalita a množství získaných podkladů je důležitým faktorem pro tvorbu báze znalostí, stejně jako pochopení souvislostí, které byly konzultovány s experty na danou problematiku.

Prvním a vůbec nejdůležitějším krokem při tvorbě báze znalostí je, domluvit se na spolupráci s expertem, popřípadě experty, v oblasti, na kterou výsledná báze znalostí cílí. Jak název zadání této bakalářské práce vypovídá, zaměření které jsem si vybral je diagnostika nemocí v oblasti hematoonkologie. Tento lékařský obor se zabývá onemocněním krve nebo krvetvorných orgánů. Tyto nemoci jsou známé jako leukémie nebo lymfomy. Konzultace s expertem nás vedly vybrat jen několik onemocnění, jelikož ostatní druhy a jejich diagnostika je již nad rámec této práce nejen z časového hlediska. K přesnému určení nemoci je nutné, aby pacient prošel rentgenem, magnetickou rezonancí či vyšetřením kostní dřeně, jelikož právě tyto testy společně s krevními rozbory odhalují nejpodstatnější informace o stavu těla pacienta.

### 3.1 Základní pojmy

**Krev (krevní plazma):** v plazmě jsou přenášeny pevné buněčné složky nazývané krevní elementy, spolu s bílkovinami, hormony a ionty. Krev je z 55% obsažena plazmou. [23]

**Krevní elementy:** [23]

- Červené krvinky: hemoglobin (bílkovina) – doprava kyslíku a oxidu uhličitého po těle.
- Bílé krvinky: Obranyschopnost těla – imunita.
  - Granulocyty: neutrofil, eozinofil, bazofil.
  - Lymfocyty B a T: imunologická paměť, která tvoří protilátky.
  - Monocyty: Odstraňuje infekci z těla.
- Krevní destičky: Buněčné částičky odlučující se z megakaryocytů (v kostní dřeni) a starají se o srážení krve.

Proces srážení krve je velmi důležitý z hlediska správného chování ostatních krevních elementů a udržování tělesné teploty. Krvetvorba neboli hematopoéza se odehrává v kostní dřeni a v dospělosti se už neuskutečňuje ve všech kostech. [23]

**Bílé krvinky:**

Jako všechny krevní elementy mají regulovanou tvorbu dle potřeby. Při vadné regulaci vnikají nepotřebné buňky rozdílné od normálních. Říká se jim, maligní klony, které jsou závislé na stádiu vývoje.

**Vyšetření krve:**

1. Mikroskopické: kontrola výskytu blastů (při výskytu větším než 20% je leukémie prohlášena za akutní).
2. Umenofitipizační: průtoková asymetrie (druhy leukémie reagují na různé barvy, po vyléčení se testuje jak moc a zda se u pacienta barva pořád projevuje).
3. Cytogenetické: Buňky jsou dány do růstového média. Když dojde jejich dělení, přidá se jed a následně jsou dobře vidět jednotlivé chromozomy a zkoumá se jejich charakter a počet.
4. Molekulární-genetické – Hledá se předpokládaná mutace dané leukémie.

**Počítačová tomografie (CT):**

Jedná se o hloubkový, vysoce detailní rentgen s posuvným stolem, který projíždí rentgenem. Při testování nesmí mít pacient u sebe žádné kovové předměty. Na stůl ulehá na záda, výjimečně na břicho. Pacientovi je zavedena kanyla. Vyšetření nijak nebolí a po dokončení čeká pacient v čekárně, jestli na pacienta nebude mít nějaký dopad. Pokud ne, je mu vyndána kanyla a je propuštěn.

Lékař ze získaných obrázků zhotoví nález, který ale není možné obdržet ihned, leda předběžný. Na kompletní výsledky se čeká do druhého dne.

**Magnetická rezonance (MRI):**

Má vysokou přesnost zobrazení orgánů díky různé intenzitě signálů u odlišných měkkých tkání je bez škodlivého záření. [11]

**Nukleární magnetická rezonance (NMR):**

Jedná se o jev využívaný při magnetické rezonanci, ale vypouští se z názvu slovo nukleární kvůli snazšímu přijetí veřejností. [10]

## 3.2 Diagnostikovaná onemocnění

Následující druhy byly vybrány jako nejdůležitější a budu se jimi následně zabývat podrobněji.

- Akutní myeloidní leukémie (AML).
- Akutní lymfoblastická leukémie (ALL).
- Chronická myeloidní leukémie (CML).
- Myeloplastický syndrom (MDS).
- Hodgkinův lymfom (HL).
- Nehodgkinské maligní lymfomy (NHL).
- Plazmacelulární myelom (PCD).
- Chronická lymfatická leukémie (CLL).

Níže uvedené slouží jako příklad do rozšířené verze báze znalostí a jejich hlavním faktorem je, že bývají často dědičné.

- Histiocytózy (HIS).
- Dědičné vady červených krvinek (IEA).
- Dědičné postižení imunitního systému (IIS).
- Dědičné poruchy metabolismu (IMD).
- Dědičné onemocnění krevních destiček (IPA).
- Vážná aplastická anémie (SAA).

### AKUTNÍ MYELOIDNÍ LEUKÉMIE

„Onemocnění vznikající maligní transformací kmenové hemopoetické buňky, která se diferencuje na myeloidní nebo myelomonocytární, vzácněji erythroidní nebo megakaryocytární blasty (nově vytvořené buňky). Typická je zástava diferenciaci na úrovni blastů, jejichž proliferace se vymyká autoregulačním pochodům.“ Medián věku v době stanovení diagnózy AML je 65 let s incidencí 15:100 000 obyvatel ročně. [12]

*Projevy:* [12]

- Anémie.
- Trombocytopenie.
- Neutropenie.
- Kožní infiltráty a neurologické příznaky z poškození CNS.

Příčina onemocnění je neznámá, potvrzený význam mají ionizující záření a některé viry. Vyšší výskyt nacházíme u kongenitálních abnormalit (Downův syndrom, Klinefelterův syndrom atd.) Typická je mutace genu pro receptorovou tyrozinkinázu, čímž vzniká transformace normální hematopoézy na leukemickou (neboli leukemogenezi). Vzniklé přemnožení patologických leukocytů postupně zcela utlačuje zdravé krevní elementy v periferní krvi.

## AKUTNÍ LYMFOBLASTICKÁ LEUKÉMIE

„Onemocnění ze skupiny maligních lymfoproliferací vznikající transformací hematopoetické kmenové buňky lymfoidní linie. Tyto buňky ztrácejí schopnost diferenciací, ale zachovávají schopnost proliferace vymykající se fyziologickým regulacím. Je nejčastější malignitou dětského věku s incidencí 7,7/100 000 ve věkové skupině 1–5 let, v adolescenci incidence klesá s dalším pozvolným zvyšováním v seniorském věku. Celkově je ve věkové skupině nad 18 let roční incidence v ČR 1,2/100 000 obyvatel. Vyšší incidence je u nemocných s Downovým syndromem.“ [13]

*Projevy (nejčastěji B-symptomů):* [13]

ALL může vycházet z prekursorů B nebo T lymfocytů. Výskyt B lymfocitů u  $\frac{3}{4}$  případů a T lymfocitů u  $\frac{1}{4}$  případů.

- Úbytek hmotnosti alespoň 10% za 6 měsíců.
- Příznaky anémie.
- Důsledky leukocytopenie.
- Krvácivé projevy v důsledku trombocytopenie.
- Infiltráty kůže.
- Neurologické symptomy při infiltraci CNS a pestrá paleta příznaků při infiltraci a útlaku konkrétních vnitřních orgánů.

*Příčiny:*

„Změna některé z buněk na nádorovou je obvykle důsledkem chromozomálních poruch nebo mutací v její genetické informaci. Tyto poruchy způsobí, že se buňka začne nekontrolovatelně dělit a přestane odpovídat na regulační působení organismu. Může to být způsobeno vystavením záření nebo dědičností.“ [13]

## CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKÉMIE

Způsobená poruchou pluripotentní kmenové buňky, postižena je jak myeloidní, tak lymfoidní krvetvorná řada, převahu má postižení granulopoézy (často kombinované s postižením trombocytopoézy). Charakteristickým znakem nádorových buněk je přítomnost Philadelphského chromozomu.

Proliferace patologického klonu postupně vytlačuje normální krvetvorbu a vede k mnohonásobnému zvýšení celkové granulocytové masy. Přítomnost Ph-chromozomu vede k dalším mutacím za vzniku maligních klonů s větší proliferací aktivitou. Tyto nové postupně nahrazují původní leukémický klon a nakonec zcela převládnou a dojde k tzv. blastickému zvratu.

CML představuje asi 15-20% nově zjištěných leukemií a incidence v ČR je 1,2/100 000 obyvatel ročně. [14]



*Projevy:*

Až 50% případů je diagnostikovaných náhodně, na základě vyšetření krevního obrazu s nespecifickými projevy: [14]

- Ztráta váhy.
- Silná pocení.
- Spíše než anémie se vyskytuje trombocytóza.
- Medián věku je 60-65 let.

Klinicky se rozlišují tři stadia choroby podle úrovně množství blastů v krvi a zároveň stavu napadených orgánů: [14]

- Fáze chronická.
- Fáze akcelerace.
- Fáze blastického zvratu.

## MYELOYDYSPLASTICKÝ SYNDROM

„Onemocnění krvetvorby způsobené mutací kmenové krvetvorné buňky, která vede k tvorbě patologického klonu buněk jedné nebo více krevních řad. V periferní krvi je pancytopenie, kostní dřeň je naopak normocelulární nebo hypercelulární se známkami dysplazie. Zhruba v 10% případů může být kostní dřeň i hypocelulární a obtížně rozlišitelná od aplastické anémie. V pozdní fázi může MDS přejít do akutní myeloidní leukemie.“ Incidence je 4,5/100 000 obyvatel ročně, výskyt nemocných stoupá u osob nad 60 let. [15]

*Projevy:* [15]

- Anemie.
- Leukocytopenie.
- Trombocytopenie.

## HODGKINŮV LYMFOM

„Patří mezi nádorová onemocnění lymfatické tkáně (genetická predispozice, porucha imunity, EBV, HIV).“ [16]

*Projevy:* [16]

- Nebolestivé zvětšení uzlin (krční, axilární, inguinální).
- Anémie.
- Pokles hmotnosti.
- Kašel, dušnost, syndrom horní duté žíly (při postižení mediastina).

„Lymfom je nejčastěji diagnostikován mezi 20. a 30. rokem života, incidence znovu stoupá po 50. roce života. Nemoc propuká v lymfatické uzlině (nejčastěji v axiální distribuci), odkud se šíří do uzlin sousedních, i do systémové cirkulace.“ [16]

Dělí se podle množství tzv. Reed-Sternbergovy buněk a stupně celulární reakce: [16]

- Typ I (s převahou lymfocytů) - málo R-S buněk (zmutované B-buňky), hodně lymfocytů nejlepší prognóza celulární reakce 5%.
  - Typ II (nodulárně-sklerotický) - nodulární ložiska, buňky v kolagenních vlákních (retikulární, lymfocyty, histiocyty) prognóza 70%.
  - Typ III (smíšený) prognóza 20-25%.
  - Typ IV (klasický, chudý na lymfocyty) Reed-Sternbergovy buňky přemnoženy – nejhorší prognóza 1%.
- 
- Stádium I - postižení jedné lymfatické oblasti, nebo jednoho extralymfatického orgánu.
  - Stádium II - postižení dvou nebo více oblastí na jedné straně bránice.
  - Stádium III - postižení lymfatických uzlin na obou stranách bránice, i s extralymfatickým orgánem, nebo slezinou.
  - Stádium IV - diseminované postižení extralymfatických orgánů nezávisle na postižení uzlin.

Dále se každé stádium dělí na:

- A – pacient je bez celkových příznaků.
- B – pacient s celkovými příznaky (úbytek na váze o 10% za 6 měsíců, horečka více než 38 °C, noční pocení).

## NEHODGKINSKÉ MALIGNÍ LYMFOMY

„Nádory z lymfatického tkaniva. Příčina vzniku není úplně známá, ale pravděpodobně souvisí s retrovirusy jako HBV a HIV.“ [17]

*Projevy:* [17]

- Dlouho trvající zvětšení uzlin na krku, v podpaždí a v inguinách, které jsou na dotek tuhé a nebolestivé.
- Svědění kůže.
- Tupá bolest ve zvětšených uzlinách, která se projeví několik minut od požití alkoholu.
- Později i abnormality v krvi.

## PLAZMACELULÁRNÍ MYELOM

„Maligní nádorové onemocnění vycházející z plazmatických buněk. Obvykle se nachází v kostní dřeni, kde poškozuje kost a může způsobovat patologické fraktury. Pokud je ložisek více, nazýváme jej mnohočetný myelom. Nádorové buňky produkují bílkovinné řetězce – paraproteiny. Vzácně existují však i nesekreční myelomy, u kterých nelze paraprotein v séru prokázat.“ [18]

*Projevy:* [18]

- Hyperkalcemie: souvisí s odbouráváním kostní hmoty a slabostí.
- Selhání ledvin v důsledku tubulopatie, méně častý projev myelomu.
- Anémie.
- Postižení kostí: velmi časté.
- Náchylnost k infekcím, projevy hyperviskózního syndromu, bolest hlavy a palpovatelné infiltráty nad osteolytickými ložisky (zvláště na lebce).

Počáteční období může být zcela asymptomatické (u indolentních lymfomů), u více než 70% nemocných ovšem dominuje bolest v zádech a žebrech. Bolest je vázána na fyzickou aktivitu.

Toto onemocnění postihuje častěji muže než ženy (v poměru 1,5:1). Incidence stoupá od 50. roku života, věkový medián je 70 let. Incidence v ČR je 3-4:100 000 obyvatel na rok. [18]

## CHRONICKÁ LYMFATICKÁ LEUKÉMIE

„Lymfoproliferativní onemocnění s nízkou malignitou, jehož podstatou je klonální proliferace maligně transformovaných vyzrálých lymfocytů (v 95% jde o B-lymfocyty). Tyto lymfocyty nepodléhají apoptóze tak rychle jako jejich fyziologické protějšky postupný vzrůst množství lymfocytů je způsoben nejen nekontrolovanou proliferací, ale především poruchou jejich zániku apoptózou. V patogenezi choroby se uplatňuje zvýšená exprese genu bcl-2, jejímž důsledkem je inhibice apoptózy patologických lymfocytů. Patologické lymfocyty jsou charakterizovány monoklonálními povrchovými protilátkami a nejsou schopné odpovídat na antigenní podnět (hladina protilátek v plazmě bývá snižena, neboť patologické B-lymfocyty produkují TGF-inhibující proliferaci fyziologických B-lymfocytů, to má za následek zvýšené riziko infekčních komplikací, může se vyvinout autoimunní hemolytická anémie a trombocytopenie).“ [19]

*Projevy:* [19]

CLL je onemocnění postihující především vyšší věkové skupiny (nad 65 let) a častěji postihuje muže. Pacienti bývají dlouho asymptomatictí. Lymfocytóza může být náhodný nález při preventivním vyšetření.

Dále se může vyskytovat:

- Lymfadenopatie
- Splenomegalie
- Hepatomegalie
- Infiltrace jiných prostor těla – například uzlin.

### 3.2.1 Projevy nemocí

#### **Anémie:**

Jedná se o jeden z nejčastějších příznaků napříč všemi leukémiemi a proto je důležité mít se na pozoru, když se začne projevovat ve velké míře. „Anemie neboli chudokrevnost je chorobný stav charakterizovaný snížením hladiny hemoglobinu a nebo hematokritu pod fyziologickou mez určenou pro daný věk a pohlaví.“[20] Pro diagnostiku leukémie zjištění množství erytrocytů nestačí, ale to není tolik důležité. Podstatné je vědět, že se jedná o příznak hematologických onemocnění, které je potřeba odhalit a léčit. [20]

Běžné příznaky anémie:

- Vyčerpání
- Zrychlený tep
- Bledost
- Bolest hlavy
- Horečka
- Omámenost

#### **Trombocytopenie:**

„Trombocytopenie je snížené množství trombocytů v krvi. Je důsledkem nerovnováhy mezi tvorbou a zánikem trombocytů. Buď vzniká málo trombocytů v kostní dřeni nebo dochází k jejich předčasnému zániku. Někdy může být i obojí.“ [21]

Běžné příznaky trombocytopenie: [21]

- Krvácení do kůže: petechie s rozvojem purpury, rozsáhlejší hematomy (neúměrné inzultu / vznikají spontánně).
- Krvácení ze sliznic: epistaxe, krvácení z dásní, menometroragie, (hematurie, enteroragie).
- Kterýkoli orgán může být postižen krvácením: nejhorší krvácení do sítnice + CNS.
- Drobná poranění (vpich při odběru krve) → často obtížně stavitelná krvácení, vážnější poranění → neztižitelné krvácení.

- Spontánní krvácivé projevy až při poklesu trombocytů pod 30. 109/l, při vyšším počtu podezření na současnou poruchu jejich funkce.

### **Febrilní neutropenie:**

„Neutropenie vznikne jako následek dřeňového útlumu nejčastěji v rámci chemoterapie u onkologicky nemocných pacientů, výjimečně jako nežádoucí účinek některých jiných léků. Febrilie vzniká jako reakce na infekci. Vzhledem k neutropenii se jedná o jeden z urgentních stavů v hematologii. Po každé hodině bez adekvátní léčby (zejména vhodná ATB) exponenciálně roste mortalita.“ [22]

Běžné příznaky neutropenie: [22]

- Absces - dutina v těle vyplněná hnisem.
- Flegmona - akutní, hnisavý zánět kůže.
- Zápal plic. Selhání antibakteriální funkce imunitního systému.

## **3.2.2 Diferenciální diagnostika**

Všechny již zmiňované leukémie mají spoustu podobných příznaků, které se vyskytují i zhruba ve stejné míře v závislosti na pacientovi. Proto jsou výsledky testů krevních rozborů či rentgenů velmi důležité a hrají klíčovou roli ve finálním rozhodnutí experta jak předložený problém vyřešit. Ovšem v reálném případě to není tak jednoduché, jelikož rozhodnutí nezáleží pouze na jednom člověku, ale může záviset i na vícero expertech, jejichž názory se mohou lišit. Pro tyto případy se využívá tzv. diferenciální diagnostika.

Jedná se o způsob, při kterém se shromáždí veškeré informace o potencionálním řešení problému a vybere se jedna nejpravděpodobnější možnost. Pokud výsledek stále není postačující, provedou se další testy aby se našly prokazatelné rozdíly důležité ke správné diagnostice. [24]

Předchozí metoda bývá volena v případech, kdy je nutné riziko omezit na minimum nebo spíše úplně eliminovat, a z toho důvodu je také více nákladná. Jednodušší a známější formou diferenciální diagnostiky je nepřímá léčba s cílem vyléčit nejpravděpodobnější nemoc. Odezva na způsob léčby je zpětnou vazbou potvrzující či vyvracející správnost prvotní diagnózy. Případně se dá postupovat i obráceně, než tomu je v prvním případě. Nepotvrzuje se konkrétní předpokládaná nemoc, ale vyvrátí se potencionální přítomnost všech ostatních. [24]

## 3.3 Tvorba báze znalostí

Tato část práce se zabývá vlastní tvorbou báze znalostí.

### 3.3.1 Základní pojmy

**Evidence:** Elementární tvrzení.

**Hypotéza:** Jeden z našich možných výsledků.

**Uzel:** Jinak řečeno otázka. Po jejím zodpovězení získá literal vazbu na další příslušnou otázku. Uzel může být:

- Pomocný: Obsahuje identifikátor, hodnotu pravděpodobnosti a pravidla.
- Cílový: Obsahuje navíc popis cílové hypotézy.
- Dotazovatelný
  - Přímý: Otázka navíc s cílem zjistit do jaké míry si je uživatel jist svojí předchozí odpovědí.
  - Přímý kvantitativní: Jedná se o výběr ze seznamu, kde se po zodpovězení nastaví příslušné odpovědi hodnota 100% a ostatní zůstanou beze změny.
  - Běžný: Nemá vlastní pravidla ani kontexty a pokládá se až po všech přímých uzlech v případě vhodné vazby.

**Literal:** Identifikátor pro určování vazeb mezi uzly.

**Vazba:** Může být realizována buď pravidly kontextem uzlu.

**Pravděpodobnost:** Procentuální vyjádření míry důvěry ve výsledné řešení.

**Pravidla:** Definují vazby mezi uzly. Každý uzel může obsahovat libovolné množství pravidel.

**Konzultace:** Strádání dat z báze znalostí do báze dat na základě našich zodpovězených otázek.[2]

### 3.3.2 Příprava

Když chceme začít tvořit bázi znalostí, musíme si nejdříve zajistit spolupráci s expertem, který nám poskytne potřebné znalosti. Můžeme se expertem stát samozřejmě my sami, ale pokud chceme opravdu kvalitní výsledek práce, měli bychom se zamyslet, jestli v daném oboru opravdu natolik vynikáme, abychom se mohli prohlásit za znalce.

Zároveň by bylo příhodné, kdyby se na projektu mohlo podílet více expertů, ale to nelze vždy splnit. Mně se podařilo pro svůj projekt navázat kontakt s jedním expertem, přesněji expertkou, která se zabývá několika projekty ohledně rozvoje expertních systémů v oblasti medicíny. Kontakty experta na lékaře, kteří v oboru hematologické onkologie excelují, byly využity při doplňování a ladění obsahu báze znalostí.

Získávání znalostí od vícero expertů posiluje robustnost výsledné báze. Expertní systém má totiž podstatnou nevýhodu, která ještě nebyla zmíněna, a tou je špatná odpověď. Rizikem implementace pouze jednoho druhu znalostí je jednostrannost. Vícero lékařů se nemusí shodnout na stejném výsledku, přestože používají shodné postupy diagnózy.

V této fázi přípravy je třeba definovat, jakým způsobem bude probíhat diagnóza. Definice způsobu diagnózy nám určuje, jaké otázky budou pacientovi pokládány a zároveň, jaké budou očekávané odpovědi. Musíme se také ujistit, jaké mezi otázkami a odpověďmi platí souvislosti. Toto jsou znalosti, které dostaneme od našeho experta a na nás bude je numericky interpretovat.

### 3.3.3 XML kód

Báze znalostí pro náš expertní systém NPS, je zapsána v jazyce XML, což je jeden ze značkovacích jazyků a někomu může připomínat jazyk HTML určený pro tvorbu webových stránek. Je to proto, že XML je alternativou HTML a byl vytvořen stejným konsorciem W3C (World Wide Web Consortium).[6]

Struktura báze se dělí na dvě části:

- Hlavička (Obrázek 3.1): obsahuje metadata báze.
- Tělo (Obrázek 3.2): definuje uzly, pravidla a kontexty.

```
<?xml version="1.0" encoding="utf-8"?>
<knowledge_base version="1.0">
  <head default_answers="3">
    <cultures>
      <culture>cs-CZ</culture>
    </cultures>
    <name>
      {content}
    </name>
    <description>
      {content}
    </description>
  </head>
```

Obr. 3.1: Ukázka kódu hlavičky báze znalostí [3]

V hlavičce je definován základní počet odpovědí, jazyky, název báze znalostí, verze báze, kódování UTF-8 (zůstává vždy stejné, jelikož je zapotřebí pro import dat do webového rozhraní), identifikátor a nakonec popisek. V těle báze se odehrává vše

```
<node literal="{ID}" probability="{p}" type="{type}">
  <comment>
    {content}
  </comment>
  <contexts>
    <{less/greater} threshold="{thr}" literal="{ID}"/>
  </contexts>
  <answers>
    <answer probability="{p}">
      {content}
    </answer>
  </answers>
  <relationships>
    <relationship type="{conjunction/disjunction}"
      alpha="{a}">
      <{positive/negative} literal="{ID}"/>
    </relationship>
  </relationships>
</node>
```

Obr. 3.2: Ukázka kódu těla báze znalostí [3]

pro nás důležité, nastavení pravděpodobnostních vah, vazby, pravidla, výsledné hypotézy a případně můžeme nahrát i obrázek. Na příkladu, který vidíme níže je literal = identifikátor uzlu, dále pravděpodobnost „p“, se jejíž hodnota je na začátku při spuštění konzultace. Nejvhodnější je volit pravděpodobnost „0“ nebo „50“, protože vzhledem k náročnosti výpočtů matematického aparátu je u těchto hodnot snadné předpokládat vývoj hypotéz pro následující uzly. Ovšem je třeba podotknout, že pokud začneme s nižší hodnotou než „50“, znamená to, že na první pokládané otázky bude kladen menší důraz, než na poslední. XML elementy "Less" a "Greater" je nastavení kontextových vazeb jsou-li potřeba. V XML elementu "answers" jsou možné odpovědi pro výstup z uzlu. Pokud nejsou žádné ručně přidané a nadefinované, použijí se základní s přednastavenými pravděpodobnostmi z hlavičky.



### 3.4 Průběh konzultace

Na začátku konzultace jsou všechny možné hypotézy nastavené na předem definovanou úroveň. Následujícím krokem je vybrat si jednu z možných odpovědí na první otázku. Z výchozích možností máme na výběr ze tří základních odpovědí. ANO, NEVÍM a NE. V případě potřeby můžeme rozšířit množství odpovědí na 5 až 7 (Tabulka 3.3). Odpovědi se samozřejmě mohou lišit v závislosti na nastavení, stejně tak jejich počet. Buďto můžeme použít přednastavené možnosti nebo si nadefinovat svoje vlastní.

Text odpovědi	Počet odpovědí					
	3		5		7	
Ano	100 %	+1	-	-	-	-
Určitě ano	-	-	100 %	+2	100 %	+3
Spíše ano	-	-	-	-	75 %	+2
Snad ano	-	-	66.7 %	+1	60 %	+1
Nevím	50 %	0	50 %	0	50 %	0
Asi ne	-	-	33.3 %	-1	40 %	-1
Spíše ne	-	-	-	-	25 %	-2
Určitě ne	-	-	0 %	-2	0 %	-3
Ne	0 %	-1	-	-	-	-

Obr. 3.3: Tabulka předdefinovaných odpovědí expertního systému [3]

Podle zvolených odpovědí se budou měnit hodnoty uzlů, které na konci určí výslednou hypotézu. Také může nastat situace, kdy nebudou položeny všechny otázky. Tento jev ovlivňují takzvané kontextové vazby. Lze totiž nastavit, aby při zodpovězení poloviny otázek určitým způsobem byl závěr jednoznačný, proto není potřeba dále pokračovat v konzultaci. Tyto vazby se dají dále použít na větvení konzultace, což znamená, že některé jevy nemohou nastat při platnosti jiných a z toho důvodu nemá smysl se na ně dotazovat.

## 4 Dosažené výsledky

Kapitola ukazuje realizaci báze znalostí schopnou diagnostikovat hematologická onemocnění.

### 4.1 Návrh báze znalostí

Společně s expertem na danou problematiku a vedoucím práce bylo sjednáno několik schůzek za účelem shromažďování informací a poznatků pro vytvoření báze znalostí použitelné pro výukové účely studentů medicínských oborů. Prvním úkolem bylo nastudovat ES a jejich vlastnosti. Potřebné informace byly čerpány ze zdrojů [2], [3], [4], [5] a [8]. Dalším úkolem bylo sepsat rešerši týkající se všech uvedených leukémií (kapitola 3.2) včetně základních pojmů (kapitola 3.1), abych se tímto seznámil s mnoha důležitými okolnostmi, kterým je třeba porozumět. Získané podklady ze zdrojů [12] až [24] dopomohly k návrhu otázek a k nim příslušných odpovědí podle specifických faktorů jednotlivých leukémií.

Otázky pokládáné ES:

- Vyskytují se u pacienta příznaky anémie neboli chudokrevnosti? (Únava, bledost, bolesti hlavy, černo před očima, nechutenství)
- Vyskytují se u pacienta příznaky trombocytopenie? (Nadměrné krvácení z běžných poranění, krvácení z nosu, dásní, snadné modřiny)
- Vyskytují se u pacienta příznaky neutropenie? (Infekce sliznic, kůže, prodloužené hojení ran, ztížené dýchání, záněty)
- Došlo ke zvětšení uzlin pacienta?
- Vytvořily se na nějakých místech kůže pacienta vyrážky, bolestivé boule nebo podkožní krvácení?
- Projevil se u pacienta v nedávné době výrazný úbytek váhy?
- Měl někdo z rodiny pacienta již dříve podobné příznaky?
- Kolik je pacientovi let?
- Byly provedeny krevní rozbor?
- Prokázaly testy snížení hladiny hemoglobinu/erytrocytů?
- Stoupla výrazně hladina leukocytů?
- Jsou blasty přítomny v periferní krvi?
- Byly v krvi nalezen abnormální či specifický cytogenetický nálezy?
- Byly v krvi nalezeny molekulárně genetické změny?
- Byla nalezena specifická mutace?
- Byly provedeny testy na magnetickou rezonanci (MRI) či počítačovou tomografii (CT)?

Pro snadnější názornost zpracovaných dat a informací byla zpracována tabulka ve formátu MS Excel, jejíž výsledek dokládá 4.1. Tabulka obsahuje návrh otázek, možných odpovědí, váhy s příslušnými odkazy pro zpětné dohledání materiálů a je k dispozici na CD přiloženém k této bakalářské práci.

Příprava dat je časově i vědomostně náročným úkolem, což často vede k opakovanému pátrání po dalších a nových informacích, což se projevilo i v tomto případě při zpracování údajů z oblasti hematologie. Sjednání expertů jsou často velmi pracovně vytížení, a proto konzultace s primářem i dalším lékařským personálem hematologického oddělení FN Plzeň, kteří byli rozhodujícími osobami v nastavování vah všech uzlů, byla náročná. Tento problém při přípravě dat pro expertní systém lze očekávat i v dalších oborech a je třeba s ním počítat.

Často je nezbytné se v dané problematice vzdělat alespoň částečně samostatně, aby bylo mnohem snadnější vstřebávat nově příchozí informace, znalostní poznatky. Samostudium poté dopomůže porozumět všem úpravám zpracovávaných dat od expertů (v tomto případě lékařů) oproti mému prvotnímu návrhu.

#### **Legenda k obrázku 4.1:**

- Otázky oranžově vyznačené jsou kontextové a tudíž ovlivňují návaznost dalších otázek
- Otázka zeleně vyznačená má schopnost označit jakoukoliv hypotézu za nevíce prokázanou.

Přehled	Otázky	Možná odpověď										Odpověď										Odpověď										Odpověď									
		Ano	Spíše ano	Možná	Spíše ne	Ne	Ano	Spíše ano	Možná	Spíše ne	Ne	Ano	Spíše ano	Možná	Spíše ne	Ne	Ano	Spíše ano	Možná	Spíše ne	Ne	Ano	Spíše ano	Možná	Spíše ne	Ne	Ano	Spíše ano	Možná	Spíše ne	Ne	Ano	Spíše ano	Možná	Spíše ne	Ne	Ano	Spíše ano	Možná	Spíše ne	Ne
1	Vyskytují se u pacienta příznaky anémie nebo-li chudokrevnosti? (Únava, bledost, bolesti hlavy, černo před očima, nechuť k jídlu)	Ano	+20				Ano	+20				Ano	+20				Ano	+20				Ano	+20				Ano	+20				Ano	+20				Ano	+20			
2	Vyskytují se u pacienta příznaky trombocytopenie? (Nadměrné krvácení z běžných poranění, krvácení z nosu, dásní, svalové modřiny)	Ano	+20				Ano	+20				Ano	+20				Ano	+20				Ano	+20				Ano	+20				Ano	+20				Ano	+20			
3	Vyskytují se u pacienta příznaky neutropenie? (Jedlé skvrny, kůže, prodloužené hojení i ran, ztížené dýchání, zánehy)	Ano	+20				Ano	+20				Ano	+20				Ano	+20				Ano	+20				Ano	+20				Ano	+20				Ano	+20			
4	Došlo ke zřetelnému útlumu pacienta?	Ne	+10				Ano	+10				Ano	+10				Ano	+10				Ano	+10				Ano	+10				Ano	+10				Ano	+10			
5	Vývořky se u pacienta vyskytují v místech kůže pacienta vyšetřky, bolestivé boule nebo podkožní květenství?	Ano	+15				Ano	+15				Ano	+15				Ano	+15				Ano	+15				Ano	+15				Ano	+15				Ano	+15			
6	Projevilo se u pacienta v nadměrně dlouhém úbytku váhy?	Ne	+10				Ano	+10				Ano	+10				Ano	+10				Ano	+10				Ano	+10				Ano	+10				Ano	+10			
7	Měřítko z rodiny pacienta již dříve podrobilo příznaky?	Ne	+15				Ano	+15				Ano	+15				Ano	+15				Ano	+15				Ano	+15				Ano	+15				Ano	+15			
8	Kolik je pacientovi let?	60+	-80				60+ / méně než 10	+80				60+	-80				20 až 29	+30				60+	-80				60+	-80				60+	-80				60+	-80			
9	Byly provedeny krevní testy, například rozbor krevních difúzí?	Ano	+15				Ano	+15				Ano	+15				Ano	+15				Ano	+15				Ano	+15				Ano	+15				Ano	+15			
10	Prokázaly testy snížení hladiny hemoglobinu/erytrocytů?	Ano	+15				Ano	+15				Ano	+15				Ano	+15				Ano	+15				Ano	+15				Ano	+15				Ano	+15			
11	Skupina výrazně hladina leukocytů?	Ano	+30				Ano	+30				Ano	+30				Ano	+30				Ano	+30				Ano	+30				Ano	+30				Ano	+30			
12	Jsou testy přítomny v periferní krvi?	Ano	+100				Ano	+100				Ano	+100				Ano	+100				Ano	+100				Ano	+100				Ano	+100				Ano	+100			
13	Byly v krvi nálezem abnormalit či specifický cytogenetický nálezy?	Ano	+50				Ano	+50				Ano	+50				Ano	+50				Ano	+50				Ano	+50				Ano	+50				Ano	+50			
14	Byly v krvi nálezem molekulárně genetické změny?	Ano	0				Ano	0				Ano	0				Ano	0				Ano	0				Ano	0				Ano	0				Ano	0			
14a	Byla nalezena specifická mutace?	AML	-80				ALL	-80				ALL	-80				ALL	-80				ALL	-80				ALL	-80				ALL	-80				ALL	-80			
15	Byly provedeny testy na magnetickou rezonanci (MRI) či počítačovou tomografii (CT)?	Ano	-80				ALL	-80				ALL	-80				ALL	-80				ALL	-80				ALL	-80				ALL	-80				ALL	-80			

Obr. 4.1: Kompletní tabulka vytvořených otázek, odpovědí a jednotlivých vah

## 4.2 Konečná diferenciální diagnostika

Poslední konzultace se všemi zúčastněnými lékaři i panem primářem vedly ke zpracování diferenciální diagnostiky jednotlivých leukémií, která má sloužit k jednoduššímu sledování průběhu konzultace v ES. Zároveň je pak snadné upozorovat podstatné rozdíly, které jednotlivé leukémie odlišují.

Diferenciální diagnostiku je možné chápat vícero způsoby. Vybral jsem si možnost, vztáhnout ostatní nemoci k AML jelikož má největší roční incidenci v české republice, jak je uvedeno v kapitole 3.2.

### **Charakteristické projevy AML:**

- Projevuje se anémie, trombocytopenie i neutropenie.
- Nedochází ke zvětšení uzlin pacienta.
- Může se u pacienta objevit vyrážka.
- Nemělo by docházet k výrazným úbytkům váhy.
- Není dědičná.
- Objevuje u pacientů starších 60ti let.
- V souladu s anémií dochází ke snížení hladiny hemoglobinu.
- Hladina leukocytů může výrazně stoupnout.
- Charakteristickým znakem je přítomnost blastů (20%).
- Obsahuje abnormální cytogenetické znaky.
- Lze jí odhalit pomocí molekulárně specifických mutací.

### **ALL v porovnání s AML:**

- Vyskytuje se i u dětí pod 10 let.
- Dochází ke zvětšení uzlin pacienta.
- Menší pravděpodobnost na vyrážky.
- U obou leukémií je důležitá přítomnost blastů v periferní krvi.

### **CML v porovnání s AML:**

- Až na úbytek váhy nevykazuje zprvu žádné zpozorovatelné komplikace.
- Výrazně stoupají leukocyty a je tu přítomnost speciálního cytogenetického nálezu, který automaticky potvrzuje CML za prokázanou.
- Jsou přítomny i blasty v periferní krvi, ale jen do 20%.

**HL v porovnání s AML:**

- Mohou se vyskytovat příznaky anémie.
- Ve valné většině případů bez příznaků trombocytopenie a neutropenie.
- Projevuje se primárně zvětšenými uzlinami.
- Dochází k výraznému úbytku váhy.
- Vyskytuje se ve věku 20-29 let.

**NHL v porovnání s HL:**

- Neměly by se vyskytovat příznaky anémie, trombocytopenie ani neutropenie.
- Není věkově omezena.
- Jde o nemoc, která se později rozvíjí v jiné.
- Projevuje se primárně zvětšenými uzlinami.
- Dochází k výraznému úbytku váhy.

**MDS v porovnání s AML:**

- Výrazně zvětšené uzliny.
- Bez kožních vad.
- Bez nárůstu leukocytů či výskytu blastů.
- Prokazuje se specifickým nálezem.

**PCD v porovnání s AML:**

- Bez krvácení či nervových vad.
- Menší důraz na věk.
- Důležitější anémie.
- Bez nárůstu leukocytů či výskytu blastů.
- Prokazuje se specifickým nálezem.

**CLL v porovnání s AML:**

- Dochází ke zvětšení uzlin.
- Obrovský nárůst leukocytů.
- Bez výskytu blastů
- Prokazuje se specifickým nálezem.

## 4.3 Realizace báze znalostí

Báze znalostí byla vytvořena podle tabulky 4.1 upravené panem primářem a postupně s expertkou a lékařem vyladěné k dokonalosti. Na obrázku 4.2 je vidět hlavička báze a na obrázku 4.3 část těla báze znalostí. Ve většině případů jsem použil výchozí stav odpovědí, jejichž hodnoty lze vidět v tabulce na obrázku 3.3.

```
<?xml version="1.0" encoding="utf-8"?>
<knowledge_base version="1.0">
  <head default_answers="5">
    <name>
      <content culture="cs-CZ" type="text">Hemato</content>
    </name>
    <cultures>
      <culture>cs-CZ</culture>
    </cultures>
    <description>
      <content culture="cs-CZ" type="text">
        Báze znalostí slouží pro výpomoc studentům
        zdravotnických studií ve vyšetření vážnosti
        hematologických onemocnění u pacientů.
      </content>
    </description>
    <identifier>xmacha74</identifier>
  </head>
```

Obr. 4.2: Hlavička báze znalostí Hemato

```
<body>
  <!-- ===== OTÁZKY ===== -->

  <node literal="Anemie" probability="50.00" type="query">
    <comment>
      <content culture="cs-CZ" type="text">
        Vyskytují se u pacienta příznaky anémie
        neboli chudokrevnosti? (Únava, bledost,
        bolesti hlavy, černo před očima, nechutenství)
      </content>
    </comment>
  </node>

  <node literal="Trombon" probability="50.00" type="query">
    <comment>
      <content culture="cs-CZ" type="text">
        Vyskytují se u pacienta příznaky trombocytopenie?
        (Nadměrné krvácení z běžných poranění, krvácení z
        nosu, dásní, snadné modřiny)
      </content>
    </comment>
  </node>
```

Obr. 4.3: Část těla báze znalostí Hemato

Ne všude je ale takové nastavení dostačující, jelikož některé faktory jsou specifické a musí na ně být jednoznačná odpověď. Jako příklad uvádím otázku č.8 „Kolik je pacientovi let?“ s využitím kontextových vazeb (4.5).

```
<!-- ===== Kontextové vazby ===== -->
<node literal="roky60" probability="50.00" type="ancillary">
  <comment><content culture="cs-CZ" type="text"/></comment></node>

<node literal="roky50" probability="50.00" type="ancillary">
  <comment><content culture="cs-CZ" type="text"/></comment></node>

<node literal="roky40" probability="50.00" type="ancillary">
  <comment><content culture="cs-CZ" type="text"/></comment></node>

<node literal="roky30" probability="50.00" type="ancillary">
  <comment><content culture="cs-CZ" type="text"/></comment></node>

<node literal="roky20" probability="50.00" type="ancillary">
  <comment><content culture="cs-CZ" type="text"/></comment></node>

<node literal="roky10" probability="50.00" type="ancillary">
  <comment><content culture="cs-CZ" type="text"/></comment></node>

<node literal="roky0" probability="50.00" type="ancillary">
  <comment><content culture="cs-CZ" type="text"/></comment></node>
<!-- ===== -->
```

Obr. 4.4: Kontextové vazby k otázce č.8

```
<node literal="Age" probability="50.00" type="query_quantitative">
  <comment>
    <content culture="cs-CZ" type="text">
      Kolik je pacientovi let?
    </content>
  </comment>
  <answers>
    <answer literal="roky60">
      <content culture="cs-CZ" type="text">60+</content>
    </answer>
    <answer literal="roky50">
      <content culture="cs-CZ" type="text">50-59</content>
    </answer>
    <answer literal="roky40">
      <content culture="cs-CZ" type="text">40-49</content>
    </answer>
    <answer literal="roky30">
      <content culture="cs-CZ" type="text">30-39</content>
    </answer>
    <answer literal="roky20">
      <content culture="cs-CZ" type="text">20-29</content>
    </answer>
    <answer literal="roky10">
      <content culture="cs-CZ" type="text">10-19</content>
    </answer>
    <answer literal="roky0">
      <content culture="cs-CZ" type="text">Méně než 10</content>
    </answer>
  </answers>
</node>
```

Obr. 4.5: Otázka č.8 s využitím kontextových vazeb



Následující obrázek 4.6 obsahuje nastavení vah během ladění hypotézy (ALL).

```

<node literal="ALL" probability="10.00" type="hypothesis">
<comment>
  <content culture="cs-CZ" type="text">

      AKUTNÍ LYMFOLASTICKÁ LEUKÉMIE
      <br/>
    </content>
  </comment>
<relationships>
  <relationship type="conjunction" alpha="20.00">
    <positive literal="Anemie"/></relationship>

  <relationship type="conjunction" alpha="20.00">
    <positive literal="Trombon"/></relationship>

  <relationship type="conjunction" alpha="20.00">
    <positive literal="Neu"/></relationship>

  <relationship type="conjunction" alpha="10.00">
    <positive literal="Uzliny"/></relationship>

  <relationship type="conjunction" alpha="5.00">
    <positive literal="Kuze"/></relationship>

  <relationship type="conjunction" alpha="10.00">
    <negative literal="Vaha"/></relationship>

  <relationship type="conjunction" alpha="15.00">
    <negative literal="Transfer"/></relationship>

  <!-- ===== QQ Věk ===== -->
  <relationship type="conjunction" alpha="80.00">
    <positive literal="roky60"/></relationship>

  <relationship type="conjunction" alpha="20.00">
    <positive literal="roky50"/></relationship>

  <relationship type="conjunction" alpha="20.00">
    <positive literal="roky40"/></relationship>

  <relationship type="conjunction" alpha="20.00">
    <positive literal="roky30"/></relationship>

  <relationship type="conjunction" alpha="40.00">
    <positive literal="roky20"/></relationship>

  <relationship type="conjunction" alpha="60.00">
    <positive literal="roky10"/></relationship>

  <relationship type="conjunction" alpha="80.00">
    <positive literal="roky0"/></relationship>
  <!-- ===== -->

  <relationship type="conjunction" alpha="15.00">
    <positive literal="Hemo"/></relationship>

  <relationship type="conjunction" alpha="30.00">
    <positive literal="Leukocyt"/></relationship>

  <relationship type="conjunction" alpha="100.00">
    <positive literal="Blast"/></relationship>

  <relationship type="conjunction" alpha="50.00">
    <positive literal="Cyt"/></relationship>

  <relationship type="conjunction" alpha="80.00">
    <positive literal="Smut2"/></relationship>
</relationships>
</node>

```

Obr. 4.6: Rozpis vah Akutní lymfoblastické leukémie (ve fázi ladění)

Na ukázkou jsem cíleně vybral hypotézu ALL, jelikož jako jedna z mála vyžaduje vlastní nastavení otázky č.8. Způsobem jako je vyobrazeno na obrázcích 4.2 - 4.6 jsou vytvořeny všechny potřebné otázky i hypotézy a dohromady tvoří bázi znalostí schopnou provádět prvotní diagnostiku nejčastějších leukémií a lymfomů v lékařském oboru hematatoonkologie.

# Závěr

Výsledkem této bakalářské práce je plně funkční báze znalostí s názvem Hemato, schopná provádět prvotní diagnózu v oblasti hematoonkologie. Onemocnění diagnostikovaná pomocí ES jsou pouze ty nejčastější vybraná po několika konzultacích a přizpůsobená aktuálnímu časovému omezení lékařů.

V kapitolách 1 (Teorie expertních systémů) a 2 (Expertní systém NPS) jsou popsány expertní systémy po teoretické i matematické stránce. V kapitole 3 (Hematoonkologická onemocnění) je seznámení s problematikou tvorby báze znalostí. Jsou zde podrobně rozepsány i jednotlivé nemoci, se kterými jsem se následně potýkal, aby bylo možné z takto získaných podnětů vytvořit diferenciální diagnostiku potřebnou k jejich rozlišení. Kapitola 4 (Dosažené výsledky) shrnuje realizaci všech částí důležitých pro co nejpřesnější diagnostiku.

V časovém úseku věnovanému této práci se ukázalo, že není možné dosáhnout plnohodnotné komplexní diagnózy, která zahrnuje spoustu specifických informací. V případě rozšiřování této báze jsou velké možnosti, zejména v hloubce diagnostiky. Tento krok by vyžadoval navýšení množství dotazů na uživatele a další konzultace s ochotnými lékaři. V takovémto měřítku ale nelze k takto zpracované bázi znalostí umožnit přístup běžným osobám, jelikož by potenciální pacient v době obdržení výsledků diagnostiky, měl být pod dohledem zkušeného lékaře, a to v případě samovolné diagnostiky například z pohodlí domova není možné zprostředkovat.

# Literatura

- [1] VUT v Brně: *Šablona pro BP/DP a prezentace v4.03* [online]. Brno: FEKT VUT 2021, [cit. 2020-01-06].  
Dostupné z URL:  
<<https://latex.feec.vutbr.cz/sablona/>>.
- [2] KRECHLER, M.: *Diagnostický expertní systém* [online]. Brno: FEKT VUT 2017, 73 stran [cit. 2020-01-06].  
Dostupné z URL:  
<[https://www.vutbr.cz/www\\_base/zav\\_prace\\_soubor\\_verejne.php?file\\_id=146234](https://www.vutbr.cz/www_base/zav_prace_soubor_verejne.php?file_id=146234)>.
- [3] KOŘÍNEK, Lukáš.: *Uživatelské rozhraní pro expertní systém* [online]. Brno: FEKT VUT 2019, 82 stran. Bakalářská práce. [cit. 2020-01-06].  
Dostupné z URL:  
<[https://www.vutbr.cz/www\\_base/zav\\_prace\\_soubor\\_verejne.php?file\\_id=188694](https://www.vutbr.cz/www_base/zav_prace_soubor_verejne.php?file_id=188694)>.
- [4] BERKA, Petr.: *Expertní systémy*. Praha: VŠE PRAHA, 1998.
- [5] MAŘÍK, Vladimír, Olga ŠTĚPÁNKOVÁ, Jiří LAŽANSKÝ a kolektiv.: *Umělá inteligence (2)*. PRAHA: ACADEMIA PRAHA, 1997.
- [6] *Extensible Markup Language*. In: *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001 [cit. 2020-01-06].  
Dostupné z URL:  
<[https://cs.wikipedia.org/wiki/Extensible\\_Markup\\_Language](https://cs.wikipedia.org/wiki/Extensible_Markup_Language)>.
- [7] RYBÁŘ, Zdeněk: *Znalostní systémy v oblasti medicíny*. PRAHA: Univerzita Karlova, 2007. Diplomová práce. [cit. 2020-01-06].
- [8] doc. Ing. Václav Jirsík, CSc.: *Soubor prezentací z předmětu BMPA*. Brno: FEKT VUT, 2019 [cit. 2020-01-06].
- [9] DVOŘÁK, Jiří.: *Expertní systémy*. Brno: FEKT VUT, 2004 [cit. 2020-01-06].
- [10] *Nukleární magnetická rezonance* [online]. PRAHA: Univerzita Karlova, 19. 8. 2019 [cit. 2021-5-17]. ISSN 1804-6517.  
Dostupné z URL:  
<[https://www.wikiskripta.eu/w/Nukleární\\_magnetická\\_rezonance](https://www.wikiskripta.eu/w/Nukleární_magnetická_rezonance)>.

- [11] *MR - magnetická rezonance* [online]. Hradec Králové, [cit. 2021-5-17].  
Dostupné z URL:  
<<https://www.fnhk.cz/rdg/mr-magneticka-rezonance->>.
- [12] *Akutní myeloidní leukemie* [online]. PRAHA: Univerzita Karlova, 20. 4. 2021 [cit. 2020-8-14]. ISSN 1804-6517.  
Dostupné z URL:  
<[https://www.wikiskripta.eu/w/Akutní\\_myeloidní\\_leukemie](https://www.wikiskripta.eu/w/Akutní_myeloidní_leukemie)>.
- [13] *Akutní lymfoblastická leukemie* [online]. PRAHA: Univerzita Karlova, 18. 2. 2021 [cit. 2020-8-14]. ISSN 1804-6517.  
Dostupné z URL:  
<[https://www.wikiskripta.eu/w/Akutní\\_lymfoblastická\\_leukemie](https://www.wikiskripta.eu/w/Akutní_lymfoblastická_leukemie)>.
- [14] *Chronická myeloidní leukemie* [online]. PRAHA: Univerzita Karlova, 20. 4. 2021 [cit. 2020-8-14]. ISSN 1804-6517.  
Dostupné z URL:  
<[https://www.wikiskripta.eu/w/Chronická\\_myeloidní\\_leukemie](https://www.wikiskripta.eu/w/Chronická_myeloidní_leukemie)>.
- [15] *Myelodysplastický syndrom* [online]. PRAHA: Univerzita Karlova, 15. 2. 2021 [cit. 2020-8-14]. ISSN 1804-6517.  
Dostupné z URL:  
<[https://www.wikiskripta.eu/w/Myelodysplastický\\_syndrom](https://www.wikiskripta.eu/w/Myelodysplastický_syndrom)>.
- [16] *Hodgkinův lymfom* [online]. PRAHA: Univerzita Karlova, 9. 3. 2020 [cit. 2020-8-14]. ISSN 1804-6517.  
Dostupné z URL:  
<[https://www.wikiskripta.eu/w/Hodgkinův\\_lymfom](https://www.wikiskripta.eu/w/Hodgkinův_lymfom)>.
- [17] *Nehodgkinské maligní lymfomy* [online]. PRAHA: Univerzita Karlova, 16. 2. 2021 [cit. 2020-8-14]. ISSN 1804-6517.  
Dostupné z URL:  
<[https://www.wikiskripta.eu/w/Nehodgkinské\\_maligní\\_lymfomy](https://www.wikiskripta.eu/w/Nehodgkinské_maligní_lymfomy)>.
- [18] *Plazmocelulární myelom* [online]. PRAHA: Univerzita Karlova, 11. 11. 2018 [cit. 2020-8-14]. ISSN 1804-6517.  
Dostupné z URL:  
<[https://www.wikiskripta.eu/w/Plazmocelulární\\_myelom](https://www.wikiskripta.eu/w/Plazmocelulární_myelom)>.
- [19] *Chronická lymfatická leukemie* [online]. PRAHA: Univerzita Karlova, 20. 4. 2021 [cit. 2020-8-14]. ISSN 1804-6517.  
Dostupné z URL:  
<[https://www.wikiskripta.eu/w/Chronická\\_lymfatická\\_leukemie](https://www.wikiskripta.eu/w/Chronická_lymfatická_leukemie)>.

- [20] MUDr. Alena Buliková, Ph.D., MUDr. Jarmila Kissová: *Anemie v praxi* [online]. BRNO: Oddělení klinické hematologie fakultní nemocnice Brno, 12. 12. 2010 [cit. 2021-05-20].  
Dostupné z URL:  
<<https://www.solen.cz/pdfs/int/2011/01/08.pdf>>.
- [21] *Trombocytopenie* [online]. PRAHA: Univerzita Karlova, 9. 3. 2020 [cit. 2021-05-20]. ISSN 1804-6517.  
Dostupné z URL:  
<<https://www.wikiskripta.eu/w/Trombocytopenie>>.
- [22] *Febrilní neutropenie* [online]. PRAHA: Univerzita Karlova, 9. 3. 2020 [cit. 2021-05-20]. ISSN 1804-6517.  
Dostupné z URL:  
<[https://www.wikiskripta.eu/w/Febrilní\\_neutropenie](https://www.wikiskripta.eu/w/Febrilní_neutropenie)>.
- [23] *Co jsou leukémie* [online]. PRAHA: ÚHKT, DIAGNÓZA LEUKEMIE, z.s., [cit. 2021-05-20].  
Dostupné z URL:  
<<https://www.youtube.com/watch?v=GF3NlMzfvho>>.
- [24] *Diferenciální diagnostika* [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001 [cit. 2021-05-21].  
Dostupné z URL:  
<[https://cs.wikipedia.org/wiki/Diferenciální\\_diagnostika](https://cs.wikipedia.org/wiki/Diferenciální_diagnostika)>.